

Kanagliflotsiini

Invokana 100 mg ja 300 mg kalvopäällysteinen tabletti, Janssen-Cilag International NV

Kanagliflotsiini on toinen glukoosinpoistaja, joka on saanut myyntiluvan tyyppin 2 diabeteksen hoitoon. Verensokerin lisäksi glukoosinpoistajat laskevat potilaan painoa. Glukoosinpoistajien teho on pienentynyt munuaisten vajaatoiminnassa, jolloin myös volyymivajeeseen liittyviä haittoja esiintyy todennäköisemmin.

Glukoosinpoistajat estävät munuaistiehyissä glukoosin imeytymistä takaisin verenkiertoon (Leinonen ja Niskanen 2013). Näin glukoosia siirtyy tavallista enemmän virtsaan, jolloin verensokeri laskee.

Invokana on tarkoitettu veren glukoositasapainon parantamiseen aikuisten tyyppin 2 diabeteksessa joko monoterapiana tai lisälääkkeenä muiden veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden kanssa.

Aloitusannos on 100 mg kerran vuorokaudessa. Tarvittaessa annos voidaan suurentaa 300 mg:aan kerran vuorokaudessa. Invokana otetaan suun kautta, mieluiten ennen päivän ensimmäistä ateriaa. Tabletit on nieltävä kokonaisina.

Farmakologia

Glukoosin suodattuminen munuaiskieräissä on vapaata, mutta sen imeytyminen takaisin verenkiertoon vaatii aktiivisia kuljetusmekanismeja. Proksimaalisissa munuaistubuluksissa ilmentyvä, natriumia ja glukoosia kuljettava SGLT2-proteiini (sodium-glucose co-transporter 2) vastaa valtaosin glukoosin takaisinimeytymisestä. Kanagliflotsiini estää tämän kuljetusproteiinin toimintaa, jolloin glukoosia erittyy tavallista enemmän virtsaan.

Hoitoannoksilla lisääntynyt glukoosin erittyminen virtsaan vastaa 308–476 kilokalorin kulutusta vuorokaudessa. Osmoottisen diureesin vuoksi virtsan vuorokausitilavuus suurenee aluksi kohtalaisesti (yleensä alle 500 ml), mutta se pienenee seuraavien hoitopäivien aikana.

Kanagliflotsiinin teho riippuu munuaisten toiminnasta, joten keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa hoidon teho on heikompi. Jos potilaalla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta, lääke ei todennäköisesti tehoa lainkaan.

Suun kautta annettu kanagliflotsiini imeytyy nopeasti, ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–2 tunnin kuluessa lääkkeen otosta. Absoluuttinen hyötöosuus on noin 65 %. Eliminaation puoliintumisaika on 11–13 tuntia.

Ruokailu ei vaikuta kanagliflotsiinin farmakokinetiikkaan. Koska kanagliflotsiini saattaa hidastaa glukoosin imeytymistä suolesta ja siten vähentää aterianjälkeisiä plasman glukoosipitoisuuden muutoksia, Invokana suositellaan ottamaan ennen päivän ensimmäistä ateriaa.

Kanagliflotsiini metaboloituu pääasiassa glukuronidikonjugaation välityksellä. Kanagliflotsiinin kuljettajaproteiineja ovat P-gp ja BCRP. Kanagliflotsiini myös estää ainakin P-gp:tä ja voi siten suurentaa esimerkiksi digoksiinin pitoisuuksia.

Vaikutusmekanisminsa vuoksi kanagliflotsiini saattaa voimistaa diureettien vaikutusta ja lisätä elimistön kuivumisen ja hypotension vaaraa. Jos kanagliflotsiini liitetään insuliiniin tai insuliiniin erityistä lisääviin lääkkeisiin, saattaa näiden annosten pienentäminen olla tarpeen hypoglykemiaaaran pienentämiseksi.

Teho

Kanagliflotsiinin tehoa tyyppin 2 diabeteksen hyperglykemian hoidossa arvioitiin yhdeksässä kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (n = 10 285). Potilaiden keski-ikä oli 59,5 vuotta (vaihteluväli 21–96 vuotta), ja heistä 58 % oli miehiä. Painoindeksi (BMI) oli 58 %:lla 30 kg/m² tai suurempi.

Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksissa kanagliflotsiinia tutkittiin yksinään monoterapiana, yhdessä metformiinin kanssa, yhdessä sulfonyyliurean kanssa, yhdessä metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa, yhdessä metformiinin ja pioglitatsonin kanssa sekä lisälääkkeenä insuliinin kanssa.

Lumelääkekontrolloitujen tutkimusten lisäksi kanagliflotsiinia verrattiin glimepiridiin potilailla, jotka saivat lisäksi metformiinia ja sitagliptiiniin potilailla, jotka saivat lisäksi metformiinia ja sulfonyyliureaa.

Monoterapiatutkimuksessa potilaat saivat 26 viikon ajan joko 100 mg (n = 195) tai 300 mg (n = 197) kanagliflotsiinia tai lumetta (n = 192). HbA_{1c}-arvon muutoksen ero lumetta saaneisiin oli 100 mg kanagliflotsiinia saaneilla –0,91 % (95 %:n luottamusväli –1,09...–0,73, p < 0,001) ja 300 mg saaneilla –1,16 % (95 %:n luottamusväli –1,34...–0,98, p < 0,001). Kanagliflotsiinia saaneiden paino laski keskimäärin 2,2–3,3 kg enemmän kuin lumetta saaneiden. Lisäksi kanagliflotsiinia saaneiden systolinen verenpaine pieneni 3–5 mmHg ja diastolinen verenpaine 2 mmHg, kun taas lumetta saaneiden verenpaine pysyi suunnilleen samana tutkimuksen ajan.

Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat hypoglykemia yhdistelmähoidossa insuliinin tai sulfonyyliurean kanssa, ulkosyntyinen kandidiaasi, virtsatieinfektio ja polyuria tai pollakisuria (tiheä virtsaamistarve). Myös miesten terskan ja esinahan kandidiaasia ilmeni.

Volyyminivajeeseen liittyviä haittoja esiintyy todennäköisemmin iäkkäillä potilailla, diureettien käyttäjillä ja niillä, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Vaara on suurempi 300 mg:n kuin 100 mg:n vuorokausiannoksella.

Kanagliflotsiinihoitoa ei saa aloittaa, jos potilaan arvioitu glomerulussuodatusnopeus (eGFR) on alle 60 ml/min/1,73 m². Jos potilaan eGFR pienenee pitkäksi aikaa alle tuon arvon jo aloitetun hoidon aikana mutta potilas sietää kanagliflotsiinia, voidaan käyttää 100 mg:n vuorokausiannosta. Munuaisten vajaatoiminnassa volyymivajeeseen liittyvien haittavaikutusten, kuten ortostaattisen hypotension, vaara on suurentunut. Kanagliflotsiinin käyttö on lopetettava, jos eGFR on pitkään alle 45 ml/min/1,73 m². Munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti kanagliflotsiinihoidon aikana.

Pohdinta

Ensimmäinen myyntiluvan saanut glukoosinpoistaja oli dapagliflotsiinia sisältävä Forxiga (Leinonen 2013). Kanagliflotsiinin lisäksi muita samaan ryhmään kuuluvia lääkkeitä on kehitteilyn loppusuoralla.

Glukoosinpoistajien annostelu on yksinkertaista, eikä niillä ole epäedullista vaikutusta painoon. Vaikutusmekanisminsa vuoksi ne eivät

aiheuta hypoglykemiaa, joskin annoksen tarkistaminen voi olla tarpeen yhteiskäytössä insuliinin tai insuliinin erityistä lisäävien lääkkeiden kanssa. Pitkäaikaisemman käyttökokemuksen perusteella valmisteen teho- ja turvallisuustiedot selkiytyvät.

Annikka Kalliokoski
LKT, kliinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea

Artikkeli on julkaistu 4.2.2014 Sic!-verkkolehden numerossa 4/2013.

[Takaisin](#)

KIRJALLISUUTTA

Leinonen ES, Niskanen L. Glukoosinpoistajat – uusi lääkeryhmä tyypin 2 diabeteksen hoitoon. *Suom Lääkäril* 2013; 68(23): 1748–51.

Leinonen ES. Dapagliflotsiini. *Sic!* 2013; 3(1): 42–3.

HYVÄ TIETÄÄ

Invokana-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 15.11.2013. Valmiste ei ollut kaupan vielä 15.1.2014. Myyntiluvan haltijan on tuotava valmiste kauppaan ainakin yhdessä EU-maassa 3 vuoden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi löytyy välilehdeltä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdeltä Product information.
